

Barbara Gryglewska, Mirosław Nęcki, Marcin Cwynar,  
Tomasz Baron, Tomasz Grodzicki

PRACA ORYGINALNA

*Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie*

# Wpływ płci na mikrokrążenie w obrębie skóry przedramienia u osób w średnim wieku z nowo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym

**Effect of gender on skin forearm microcirculation among middle age subjects with newly diagnosed hypertension**

## Summary

**Background** The aim of the study was to assess the influence of gender and hypertension on flow and reactivity of skin microcirculation at rest, during ischemia and heat stress.

**Material and methods** Studied population consisted of normotensive subjects and patients with newly diagnosed untreated hypertension. Body mass index (BMI) and blood pressure (BP) measurements, 24-hour monitoring (ABPM-SpaceLab 90207), pulse wave velocity (PWV-Complior), echocardiography (General Electrics Vivid 3), laboratory investigations were performed. Skin microcirculation was assessed by laser Doppler flowmetry (PeriFlux PF 5000). Rest flow (RF), minimal flow during ischemia (biological zero — BZ), peak flow after ischemia (PF) and heat flow (HF) after thermal stress (44°C) were presented as arbitrary units [U] and as cutaneous vascular conductance (CVC). Fast Fourier's transformation of RF, BZ and HF were also performed. Power frequency oscillations [PU<sup>2</sup>/Hz] was evaluated in five frequency intervals of endothelial, neurogenic, miogenic, respiratory and heart origin. Data were analyzed in 4 groups subjects: 2 normotensives (NT M i NT K) and 2 hypertensives (HT M i HT K). Statistical analysis was performed with ANOVA Kruskal-Wallis,  $\chi^2$  tests and Spearman correlation.

**Results** Study population consisted of 74 persons aged 34.5  $\pm$  8.9 years: 37 women and 37 men. Both gender were similar according to age and PWV, but women had lower

values of BMI, hematocrit, glucose, uric acid, triglyceride, insulin, endothelin, and higher HDL cholesterol than men. Ejection fraction was similar, but other echocardiographic parameters were lower in female gender. Hypertensives had higher BP values than normotensives, but among normotensive and hypertensive groups BP values were comparable. Lower values of CVC BZ were observed in hypertensives ( $p = 0.01$ ) with highest differences between NT K v. HT M ( $p = 0.03$ ) and NT M v. HT K ( $p = 0.09$ ). Highest HF was detected in normotensive women. Power of BZ oscillations of endothelial origin significantly differed ( $p = 0.03$ ) among studied groups with the lowest values in K HT, especially v. M HT ( $p = 0.04$ ). Among both gender negative correlation between CVC BZ and 24-BP values was observed. Power oscillations of BZ endothelial origin correlated negatively with ABPM BP values in women.

**Conclusions** Normotensive women in middle age mainly influence on increase vasodilatation and thermal skin flow. Hypertensive women reveal decrease of minimal skin flow during ischemia and weakness of endothelial origin flowmotion.

**key words:** microcirculation, hypertension, gender, flowmotion

*Arterial Hypertension 2009, vol. 13, no 6, pages 376–387.*

Adres do korespondencji: dr n. med. Barbara Gryglewska  
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii CM UJ  
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków  
e-mail: bgrygle@su.krakow.pl

 Copyright © 2009 Via Medica, ISSN 1428–5851

## Wstęp

Ryzyko sercowo-naczyniowe kobiet jest zdecydowanie niższe niż mężczyzn, szczególnie w młodym i średnim wieku [1]. Dotyczy to nie tylko osób

z prawidłowymi wartościami ciśnienia, ale także chorych z nadciśnieniem tętniczym. Wśród czynników odpowiedzialnych za to zjawisko uwzględnia się odmienny profil ryzyka, wynikający z mniejszej u kobiet liczby czynników ryzyka miażdżycy, oraz ochronny wpływ żeńskich hormonów płciowych na funkcję śródbłonna naczyniowego [2].

Dla rozwoju wielu chorób układu krążenia znaczenie ma dysfunkcja mikrokrażenia, obejmująca nieprawidłowości w budowie i funkcji nie tylko śródbłonna naczyniowego, ale także pericytów oraz komórek mięśni gładkich naczyń i dotycząca różnych elementów łożyska mikrounaczynienia. Nadciśnienie tętnicze jest nie tylko uznanym czynnikiem ryzyka miażdżycy, ale coraz częściej uważa się, że jest to ogólnoustrojowa choroba naczyniowa, gdyż na każdym jej etapie dochodzi do pogorszenia funkcji naczyń, a zmiany dotyczą praktycznie całego łożyska naczyniowego [3–5].

Przyżyciowa ocena zmian funkcji i budowy obszaru mikrounaczynienia u ludzi napotyka na wiele trudności metodologicznych związanych z możliwościami uwidocznienia najmniejszych struktur naczyniowych. Jedną z nieinwazyjnych metod stosowaną od wielu lat w dermatologii i angiologii do oceny przepływów skórnych jest laserowa przepływometria dopplerowska [6, 7]. Umożliwia ona ocenę reaktywności badanego obszaru naczyniowego na różne bodźce fizjologiczne i farmakologiczne. Do czynników o dużym znaczeniu dla przepływów ocenianych tą metodą, które muszą być uwzględniane w protokole badania, należą: temperatura skóry, regularne stosowanie substancji wazoaktywnych, takich jak alkohol, nikotyna czy kofeina, pozycja ciała badanego, miejsce badania skóry (obszary o większej grubości naskórka mają niższe przepływy), wiek, a także płeć.

Szczególnie istotne znaczenie dla oceny zachowania się przepływów w obrębie mikronaczynia mają wiek i płeć badanych. U osób starszych przepływy skórne ulegają zmniejszeniu [8]. Istnieją jednak obserwacje, że wiek powoduje stopniowy spadek gęstości skórnych odżywczych naczyń mikrokrażenia i równoczesny wzrost przepływu w sieci dostępnej ocenie laserowym przepływomierzem dopplerowskim [9].

Uważa się, że kobiety, szczególnie w okresie przedmenopauzalnym, mają lepsze przepływy niż mężczyźni [2]. Estrogeny bowiem mogą zmieniać przepływy w mikrokrażeniu przez wzmocnienie rozszerzalności naczyń wywołanej przepływem i wpływem sił ścinających, modulację wazokonstrykcji zależnej od mięśniówki naczyń mikrokrażenia oraz stymulację rozszerzania naczyń zależnego od tlenu azotu, czynnika hiperpolaryzującego i prostaglandyn [10]. Istnieją jednak również doniesienia, że u młodych ko-

biet w badaniu dopplerowskim występują podobne wartości skórno ciśnienia tlenu i dwutlenku węgla jak u mężczyzn [11], a także, że w niektórych obszarach skóry nie stwierdza się wpływu żeńskich hormonów płciowych na przepływy [12].

Badania nad funkcją śródbłonna w zależności od fazy cyklu hormonalnego wykonywano głównie u kobiet zdrowych [13–17]. Niewiele jest badań uwzględniających wpływ czynników ryzyka miażdżycy na zachowanie się przepływów obwodowych u kobiet [18]. Do takich czynników należy nadciśnienie tętnicze. Wykazano, że u kobiet z nadciśnieniem w okresie przedmenopauzalnym adaptacja układu krążenia do podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego przebiega odmiennie niż u mężczyzn w podobnym wieku [19, 20]. U kobiet przerost lewej komory serca jest słabiej wyrażony, ma on bardziej koncentryczny charakter, z lepiej zachowaną funkcją skurczową, jednocześnie obserwuje się większe usztywnienie dużych naczyń tętniczych. W dostępnym piśmiennictwie brakuje danych na temat zachowania się przepływów w obrębie mikrokrażenia skórno u osób z nadciśnieniem w zależności od płci badanych. Celem prezentowanego badania była ocena zachowania się przepływów i reaktywności mikrokrażenia skórno w warunkach spoczynkowych oraz pod wpływem prowokacji niedokrwieniem i ogrzewaniem w zależności od płci badanych oraz obecności nadciśnienia tętniczego.

## Materiał i metody

Praca została wykonana w ramach programu finansowanego przez Komitet Badań Naukowych (4PO5B 123 19). Do badania kwalifikowano osoby dorosłe między 25. a 50. rokiem życia, bez dolegliwości w badaniu podmiotowym oraz bez jawnych cech uszkodzenia układu krążenia w badaniu przedmiotowym, za wyjątkiem nowo rozpoznanego, nieleczonego nadciśnienia tętniczego. Każda badana osoba udzieliła świadomej zgody na udział w badaniu. Z badania wykluczano kobiety z zaburzeniami miesiączkowania oraz w okresie menopauzy. U wszystkich wykonano pomiary obwodu pasa, masy ciała i wzrostu, na podstawie których wyliczono wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*).

## Pomiary ciśnienia tętniczego

Wysokość ciśnienia tętniczego u badanych oceniano na podstawie tradycyjnego pomiaru ciśnienia oraz wyników uzyskanych w 24-godzinny monitorowaniu (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). Pośredni pomiar ciśnienia wykonywano

przed rejestracją przepływów mikrokążenia u badanego w pozycji leżącej, po 10 minutach odpoczynku, stosując do pomiaru aparat rtęciowy. Ciśnienie mierzono 3-krotnie w odstępach 1-minutowych, przyjmując I ton Korotkowa za wartość ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*), a ton V — za wartość ciśnienia rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*). Celem eliminacji efektu białego fartucha wynik pierwszego pomiaru odrzucano. Z pozostałych dwóch pomiarów wyliczano wartość średnią SBP i DBP, które były wykorzystywane w dalszych analizach. Na podstawie wartości SBP i DBP wyliczano także wartość ciśnienia średniego (MAP, *mean arterial pressure*) według wzoru:  $MAP = DBP + 1/3 (SBP - DBP)$ . Uzyskane średnie wartości SBP i DBP, zgodnie w wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) 2007 [21], posłużyły do potwierdzenia u badanych rozpoznania ciśnienia prawidłowego ( $< 140$  mm Hg dla SBP i  $< 90$  mm Hg dla DBP) oraz nadciśnienia ( $SBP \geq 140$  mm Hg i/lub  $DBP \geq 90$  mm Hg).

Rejestrację ABPM wykonywano z zastosowaniem aparatów SpaceLab 90207, z automatycznym oscylometrycznym pomiarem ciśnienia, co 20 minut w dzień oraz co 30 minut w nocy. Podział na dzień i noc określono arbitralnie odpowiednio między godziną 6.00 i 22.00 oraz 22.00 i 6.00. W czasie pomiarów chorzy pozostawali w swojej codziennej aktywności. Do analizy wykorzystywano tylko zapisy, w których występowało przynajmniej 80% ważnych pomiarów oraz stwierdzano co najmniej 2 ważne pomiary na godzinę w ciągu dnia i co najmniej 1 ważny pomiar na godzinę w nocy. Na podstawie ABPM obliczano uśrednioną wartość ciśnienia: SBP, DBP oraz MAP w ciągu całej doby (SBP24, DBP24, MAP24), w czasie dnia (SBPd, DBPd, MAPd) oraz w nocy (SBPn, DBPn, MAPn).

### Badanie sztywności dużych naczyń

Stopień usztywnienia dużych naczyń oceniano, badając prędkość fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*) na odcinku szyjno-udowym przy zastosowaniu aparatu COMPLIOR (Colson, Francja). W badaniu czujniki umieszczano jednocześnie nad prawą tętnicą szyjną wspólną (sensor proksymalny) i prawą tętnicą udową wspólną (sensor dystalny). Odległość (L [m]) między miejscami pomiaru na obu tętnicach mierzono za pomocą nierozciągliwej taśmy mierniczej i wprowadzano do pamięci aparatu. Z 5 kolejnych jednocześnie rejestrowanych zapisów fal tętna aparat wyznaczał czas opóźnienia (dt [s]) fali tętna między badanymi tętnicami i wyliczał wartość PWV ze wzoru:  $PWV = L/dt$  [m/s].

### Badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne zostało wykonane aparatem General Electrics Vivid  $\geq$  z użyciem głowicy o częstotliwości ultradźwięków 2,0–3,5 MHz, przez tego samego echokardiografistę. U wszystkich pacjentów wykonano badanie dwuwymiarowe (płaszczyznowe, 2D) oraz jednowymiarowe (prezentacja M, *M-mode*), wyznaczając zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego (ASE, *American Society of Echocardiography*), wymiar końcowo-skurczowy lewego przedsionka (LA, *left atrium*) i pierścienia aortalnego (Ao), grubość końcowo-rozkurczową tylnej ściany lewej komory (PWTd, *posterior wall thickness diameter*) i przegrody międzykomorowej (IVSTd, *inter-ventricular septum diameter*) oraz końcowo-rozkurczowy (LVIDd, *left ventricular internal dimension in diastole*) i końcowo-skurczowy (LVIDs, *left ventricular internal dimension in systole*) wymiar lewej komory [22]. Wobec braku odcinkowych zaburzeń kurczliwości u badanych, wartość frakcji wyrzutowej (EF, *ejection fraction*) lewej komory oszacowano z wykorzystaniem metody Teicholtza. Masę lewej komory (LVM, *left ventricular mass*) obliczono według konwencji ASE za pomocą wzoru:  $LVM (ASE) = 1,04 [(LVIDd + PWTd + IVSTd)^3 - (LVIDd)^3]$  g. W celu obliczenia wskaźnika masy lewej komory (LVMI, *left ventricle mass index*) uzyskaną wartość LVM odnoszono następnie do wartości powierzchni ciała (BSA, *body surface area*), którą wyliczono z następującego wzoru:  $BSA = 71,84 \times (waga^{0,425}) \times (wzrost^{0,725}) \times 0,0001$  [m<sup>2</sup>]. Wyliczono ponadto względną grubość ścian komory (RWT, *relative wall thickness*), posługując się wzorem  $RWT = (IVSTd + PWTd)/LVIDd$ .

### Badania laboratoryjne

Z pobranych próbek krwi dokonywano oznaczenia morfologii krwi, kwasu moczowego, glukozy, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL oraz triglicerydów, a następnie wyliczano stężenie cholesterolu frakcji LDL metodą Friedewalda. Część próbek krwi odwirowywano, a uzyskane osocze i surowicę przechowywano w stanie zamrożonym w temperaturze  $-80^{\circ}\text{C}$ , do momentu wykonywania dalszych wybranych oznaczeń (endoteliny, insuliny). Stężenie endoteliny-1 [pg/ml] oceniano metodą ELISA (Parameter, R&D Systems). Stężenia insuliny [ $\mu\text{U/ml}$ ] oznaczano w surowicy krwi metodą immunoelektrochemiluminescencyjną (ECLIA, *electrochemiluminescence immunoassay*) w systemie Roche Elecsys 2010. Na podstawie wyznaczonego stężenia insuliny i glukozy wyliczano wskaźnik insulinooporności HOMA (*homeostasis model assessment of insulin resistance*):  $\text{insulina na czczo } [\mu\text{U/ml}] \times \text{glukoza na czczo } [\text{mmol/l}]/22,5$  [23].

## Badanie mikrokrażenia

Przepływ krwi przez mikrokrażenie skórne rejestrowano przy użyciu laserowego przepływomierza dopplerowskiego PeriFlux PF 5000 (Perimed, Szwecja). Badanie przeprowadzano w pomieszczeniu o temperaturze  $21 \pm 1^\circ\text{C}$  między godziną 8.00 a 10.30 rano, badany pozostawał na czczo, nie zażywał żadnych leków w dniu badania, nie pił kawy ani nie palił papierosów co najmniej 6 godzin przed badaniem. Po założeniu mankietu sfigmomanometru na badane ramię badany przyjmował pozycję leżącą.

Sondę pomiarową umieszczano na powierzchni dłoniowej prawego przedramienia w odległości 10 cm od dołu łokciowego. Łożysko mikrokrażenia na skórze przedramienia charakteryzuje się małą liczbą anastomoz tętniczo-żylnych z małą liczbą naczyń włosowatych, a powierzchnia dłoniowa jest praktycznie pozbawiona pigmentacji, które mogą wpływać na głębokość pomiaru. Wykazano także, że przepływy z tego obszaru skóry w zdecydowanie mniejszym stopniu zależą od wpływów hormonalnych [12].

Do pomiarów stosowano sondę PROBE 457 o średnicy 10 mm z separacją 0,25 mm między światłowodem nadawczym i odbiorczym, z wbudowanym elementem grzewczym, wyposażoną w diodę laserową (laser podczerwony) o ciągłej emisji fali światła o długości 780 nm. Sondę mocowano do powierzchni skóry za pomocą pierścieni z przezroczystej taśmy dwustronnie klejącej. Przy rejestracji stosowano stałą czasową 0,2 s. Celem uzyskania powtarzalności i porównywalności wyników badań co dwa tygodnie przeprowadzano kalibrację sondy pomiarowej z zastosowaniem wzorca, PF 1001 Motility Standard.

Całe badanie przeprowadzano u badanego w pozycji leżącej. Po 10 minutach odpoczynku 3-krotnie wykonywano pomiar ciśnienia tętniczego metodą Korotkowa. Mankiet pozostawiano na ramieniu badanego, a po kolejnych 5 minutach odpoczynku i uzyskaniu stabilnych wartości przepływu, rozpoczynała się ciągła rejestracja przepływów. Procedura badania wyglądała następująco:

1. rejestracja przepływu spoczynkowego przez 3 minuty,
2. okluzja ramienia mankiem sfigmomanometru z użyciem ciśnienia o 50 mm Hg większego niż SBP badanego, ze spadkiem przepływu do niskiego poziomu, zwanego zerem biologicznym,
3. rejestracja przepływu w okresie okluzji (zero biologiczne) przez 3 minuty,
4. zwolnienie zacisku i rejestracja reakcji przekrwiennej w temperaturze podstawowej, charakteryzująca się szybkim przyrostem przepływu (reakcja hiperemiczna) do wartości 150–500% zera biologicznego, z następowym szybkim powrotem do spoczynkowych wartości przepływu,

5. rozpoczęcie ogrzewania skóry badanej okolicy do  $44^\circ\text{C}$  za pomocą elementu grzewczego wbudowanego w sondę laserowego przepływomierza dopplerowskiego i rejestracja przez około 8 minut reakcji przekrwiennej w czasie ogrzewania.

Zapisu i analizy danych dokonywano przy użyciu oprogramowania aparatu Periflux — PeriSoft software (PSW wersja 2.1, Perimed). Analizie poddano poszczególne fazy rejestrowanego przepływu, w całym zarejestrowanym zakresie, co pozwoliło na eliminację zmienności zależnej od badacza w wyborze zakresu i miejsca analizy określonej fazy przepływu u poszczególnych badanych.

Na podstawie raportów ogólnych oprogramowania Perisoft z zarejestrowanych przepływów uzyskiwano wartości średnie przepływów: spoczynkowego (RF, *resting flow*), podczas zera biologicznego (BZ, *biologic zero*) oraz w czasie ogrzewania (HF, *heat flow*). Uzyskane z raportów średnie szybkości przepływów wyrażano: 1) w wartościach bezwzględnych uzyskiwanych z pomiarów wyrażanych w jednostkach przepływu ([U, *units*]), określanych w odniesieniu do wzorca kalibracji oraz 2) jako skórny przepływ naczyńiowy (CVC, *cutaneous vascular conductance*, [U/mm Hg]), jako stosunek wartości zmierzonego przepływu do wartości MAP wyliczonego u badanego z wyjściowych pomiarów ciśnienia [24]. W analizie reakcji termicznej skóry wyliczano także wskaźnik TSR (*thermal stimulation ratio*), jako wyrażony w procentach stosunek średniego przepływu skórny przy ogrzewaniu w stosunku do średniego przepływu spoczynkowego ( $\text{TSR} = \text{HF}/\text{RF} \times 100\%$ ).

Pookluzyjną reakcję przekrwinną (POHR, *postocclusive hyperemic reaction*) charakteryzowały pomiary: 1) wartości szczytowej przepływu — PF (*peak flow*), wyrażone w wartościach bezwzględnych [U, *units*] oraz jako skórny przepływ naczyńiowy ( $\text{PF CVC} = \text{PF}/\text{MAP}$ ); 2) czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego przepływu — TM [s]; 3) stopień odtworzenia przepływu, wyrażony jako stosunek obszaru okluzji (AO, *area of occlusion*) do obszaru przekrwienia (AH, *area of hiperemia*) —  $\text{AH}/\text{AO}$ . Ponadto wyliczano wskaźnik reaktywnego przekrwienia (RHI, *reactive hiperemia index*), jako wyrażony w procentach stosunek szczytowego przepływu po zakończeniu okluzji do średniego przepływu spoczynkowego ( $\text{RHI} = \text{PF}/\text{RF} \times 100\%$ ).

Przeanalizowano także zmiany przepływów zależne od czynności naczynioruchowej naczyń mikrokrażenia podczas spoczynku, w czasie zera biologicznego oraz reakcji termicznej. Oprogramowanie PeriSoft wykorzystuje w analizie częstotliwościowej metodę szybkiej transformacji Fouriera, czyli rozkładu zapisu na sumę sinusoid i cosinusoid o róż-

ných częstotliwościach i amplitudach. Powierzchnia pod ich obrysem (całka krzywej) wyraża ilościowo intensywność (moc, *power density*), z jaką określone częstotliwości występują w rozkładzie, czyli w widmie mocy całego ocenianego zapisu. Pomiary mocy oscylacji [ $\text{PU}^2/\text{Hz}$ ] w zakresie częstotliwości między 0,009–1,6 Hz przeprowadzono w pięciu podzakresach uznawanych [25] za odzwierciedlające: 1) lokalną aktywność śródbłonna [zakres 0,009–0,02 Hz (0,6–1,2 cykli/min)]; 2) naczyniową aktywność neurogeną, głównie sympatyczną [zakres 0,02–0,06 Hz (1,2–3,6 cykli/min)]; 3) aktywność miogenną komórek mięśni gładkich naczyń [zakres 0,06–0,15 Hz (3,6–9,0 cykli/min)]; 4) aktywność zależną od częstotliwości oddechów [zakres 0,15–0,4 Hz (9,0–24 cykli/min)]; 5) aktywność zależną od częstotliwości pracy serca [zakres 0,4–1,6 Hz (24–96 cykli/min)]. Z eksportowanych do arkusza Microsoft Excel oryginalnych szczegółowych danych badanego, uzyskanych z analizy w poszczególnych zakresach częstotliwości wyliczono średnią moc widma danej częstotliwości dla przepływu spoczynkowego, zera biologicznego i termicznego.

Wszystkie uzyskane dane przeanalizowano w 4 dobranych pod względem wieku grupach badanych, mężczyzn i kobiet z prawidłowym ciśnieniem (NT M i NT K) oraz mężczyzn i kobiet z nowo rozpoznanym, nieleczonym nadciśnieniem tętniczym (HT M i HT K).

### Analiza statystyczna

Dane przedstawiono za pomocą parametrów statystyki opisowej. Dla zmiennych o charakterze ciągłym wyznaczano wartości średnie oraz odchylenie standardowe. Przy porównaniu zmiennych między grupami stosowano testy nieparametryczne: ANOVA Kruskala-Wallisa, z analizą *post hoc* dla wykazania szczegółowych różnic między grupami. Dla wykazania różnic w dystrybucji zmiennych o charakterze kategoriowym w badanych grupach stosowano test  $\chi^2$ . Za znamienne uznawane były różnice przy poziomie  $p < 0,05$ . Zależności między parami zmiennych osobno w grupach mężczyzn i kobiet sprawdzano za pomocą współczynników korelacji Spearmana. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Statistica wersja 8.0.

## Wyniki

Przebadano 74 osoby w średnim wieku  $34,5 \pm 8,9$  roku, 37 kobiet i 37 mężczyzn. Wszyscy badani byli w podobnym wieku i mieli podobną szybkość fali tętna aortalnego (tab. I). Kobiety miały natomiast

niższe BMI oraz mniejszy obwód pasa niż mężczyźni. Zaobserwowano także typowe różnice dotyczące wartości hematokrytu z niższymi wartościami u kobiet niż u mężczyzn. Podobnie niższe były u kobiet stężenia glukozy, kwasu moczowego, triglicerydów, insuliny, endoteliny, wskaźnik HOMA, a wyższe stężenia cholesterolu frakcji HDL.

Zaznaczyły się też istotne różnice dotyczące wskaźników echokardiograficznych między kobietami i mężczyznami (tab. II). Przy porównywalnej EF, echokardiograficzne parametry morfometryczne serca były mniejsze u kobiet niż u mężczyzn. Obie grupy kobiet miały porównywalne wskaźniki echokardiograficzne, w grupie mężczyzn z nadciśnieniem występowała większa grubość tylnej ściany i względna grubość ścian.

Różnice dotyczące wartości ciśnienia wynikały w dużej mierze z doboru grup do badania (tab. III). Z założenia u obu płci w obu grupach z prawidłowym ciśnieniem i w obu grupach z nadciśnieniem wartości ciśnienia tętniczego były porównywalne, natomiast były znacząco wyższe u badanych z nadciśnieniem w stosunku do osób bez nadciśnienia. Kobiety z nadciśnieniem miały wartości DBP w ABPM porównywalne z mężczyznami z prawidłowym ciśnieniem.

Przepływ spoczynkowy oraz reakcja przekrwienia po niedokrwieniu były porównywalne we wszystkich badanych grupach (tab. IV). Istotne różnice między grupami dotyczyły skórno przepływu naczyniowego w czasie BZ oraz wskaźników przepływu termicznego. Niższe wartości CVC BZ występowały w grupach z nadciśnieniem, a najsilniejsze różnice obserwowano między NT K a HT M ( $p = 0,03$ ) oraz między NT M a HT K ( $p = 0,09$ ). Najwyższy przepływ termiczny stwierdzono w grupie NT K (najsilniejsza różnica w stosunku do HT M —  $p = 0,06$ ). Znaczące różnice wystąpiły też między grupami w odniesieniu do wskaźnika TSR, uwzględniającego wartość przepływu spoczynkowego badanych. U kobiet wskaźnik ten był wyraźnie wyższy niż u mężczyzn.

Aktywność naczynioruchowa w czasie przepływu spoczynkowego oraz termicznego była porównywalna w badanych grupach (dane nieprezentowane). Natomiast w przepływach minimalnych w czasie zera biologicznego (tab. V) moc widma aktywności naczynioruchowej zależnej od funkcji śródbłonna naczyniowego była najniższa w grupie HT K, szczególnie w porównaniu z grupą HT M ( $p = 0,04$ ).

Zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn obserwowano ujemną zależność między CVC BZ i wartościami ciśnień w ABPM (tab. VI). U mężczyzn wartość CVC BZ korelowała ponadto dodatnio z wiekiem oraz stężeniem cholesterolu frakcji HDL. Wskaźniki przepływu termicznego u kobiet wykazywały dodatni związek z parametrami echokardio-

**Tabela I.** Charakterystyka badanych grup — dane antropometryczne i wyniki badań laboratoryjnych**Table I.** Characteristics of studied groups — anthropometric data and laboratory investigations results

Parametr	NT K n = 20	NT M n = 19	HT K n = 16	HT M n = 18	p	p — analiza <i>post hoc</i>					
						NT K v. HT K	NT K v. NT M	NT K v. HT M	NT M v. HT M	NT M v. HT K	HT K v. HT M
Wiek (lata)	31,8 ± 9,1	34,1 ± 9,6	36,9 ± 7,2	35,9 ± 9,2							
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	21,9 ± 2,4	23,7 ± 2,0	22,7 ± 2,9	26,3 ± 3,2	0,000			0,000			0,005
Obwód pasa [cm]	73,7 ± 8,3	88,1 ± 7,7	78,1 ± 10,6	96,1 ± 5,2	0,000		0,002	0,000			0,000
PWV [m/s]	7,9 ± 1,3	8,0 ± 1,7	8,3 ± 1,7	9,2 ± 2,4							
Hematokryt (%)	38,5 ± 1,7	44,0 ± 2,1	39,8 ± 2,3	43,9 ± 1,9	0,000		0,000	0,000		0,000	0,000
Glukoza [mmol/l]	4,7 ± 0,4	5,1 ± 0,8	5,0 ± 0,5	5,4 ± 0,8	0,01			0,007			
Kwas moczowy [μmol/l]	257,3 ± 48,6	358,8 ± 82,6	257,3 ± 57,2	385,3 ± 63,2	0,000		0,02	0,000		0,02	0,000
Triglicerydy [mmol/l]	1,0 ± 0,4	1,6 ± 1,0	1,2 ± 0,5	2,2 ± 1,6	0,02			0,01			
Cholesterol całkowity [mmol/l]	4,6 ± 0,8	5,0 ± 1,1	4,8 ± 0,8	5,4 ± 1,0							
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	1,6 ± 0,5	1,4 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,3 ± 0,3	0,02			0,06			0,04
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	2,6 ± 0,8	2,9 ± 1,0	2,8 ± 0,7	3,0 ± 0,8							
Insulina [μU/ml]	5,6 ± 1,7	7,6 ± 6,1	6,1 ± 3,0	9,2 ± 3,0	0,002			0,002	0,03		0,01
HOMA	1,2 ± 0,4	1,9 ± 2,0	1,4 ± 0,7	2,2 ± 0,7	0,000			0,000	0,02		0,01
Endotelina [pg/ml]	0,76 ± 0,22	0,82 ± 0,25	0,76 ± 0,20	0,89 ± 0,25	0,03						0,08

Objaśnienia skrótów w tekście

**Tabela II.** Charakterystyka badanych grup — wyniki badania echokardiograficznego serca**Table II.** Characteristics of studied groups — echocardiographic results

Parametr	NT K n = 20	NT M n = 19	HT K n = 16	HT M n = 18	p	p — analiza <i>post hoc</i>					
						NT K v. HT K	NT K v. NT M	NT K v. HT M	NT M v. HT M	NT M v. HT K	HT K v. HT M
Aorta [cm]	3,01 ± 0,32	3,32 ± 0,33	3,06 ± 0,25	3,46 ± 0,35	0,000		0,07	0,004			0,01
Lewy przedsionek [cm]	3,32 ± 0,24	3,55 ± 0,26	3,25 ± 0,20	3,71 ± 0,43	0,000			0,02		0,002	0,005
LVIDs [cm]	2,60 ± 0,27	3,03 ± 0,46	2,64 ± 0,39	2,88 ± 0,36	0,007		0,01			0,04	
LVIDd [cm]	4,57 ± 0,38	5,01 ± 0,29	4,43 ± 0,45	4,88 ± 0,42	0,001		0,01			0,002	0,09
EF (%)	71,5 ± 5,0	68,1 ± 6,3	69,1 ± 4,4	68,9 ± 6,0							
IVSTd [cm]	0,92 ± 0,11	0,99 ± 0,09	0,97 ± 0,17	1,13 ± 0,21	0,006			0,005			0,09
PWTd [cm]	0,86 ± 0,10	0,95 ± 0,07	0,94 ± 0,13	1,10 ± 0,16	0,000			0,000	0,08		0,04
LVMI [g/m <sup>2</sup> ]	100,3 ± 14,0	115,7 ± 16,3	107,0 ± 15,8	124,7 ± 38,2	0,001		0,07	0,001			0,09
RWT	0,38 ± 0,07	0,38 ± 0,04	0,43 ± 0,09	0,45 ± 0,08	0,01			0,01	0,07		

Objaśnienia skrótów w tekście

**Tabela III.** Wartości tradycyjnych i ambulatoryjnych pomiarów ciśnienia oraz dobową zmienność ciśnienia [mm Hg] w badanych grupach**Table III.** Conventional and ambulatory blood pressure values and 24 hours variability [mm Hg] in the studied groups

Wartości ciśnienia i zmienności (SD) ciśnienia [mm Hg]	NT K n = 20	NT M n = 19	HT K n = 16	HT M n = 18	p	p — analiza <i>post hoc</i>					
						NT K v. HT K	NT K v. NT M	NT K v. HT M	NT M v. HT M	NT M v. HT K	HT K v. HT M
SBP	116,1 ± 8,3	127,1 ± 10,7	145,2 ± 15,3	152,1 ± 8,1	0,000	0,000		0,000	0,000	0,06	
DBP	75,5 ± 7,7	79,1 ± 7,0	90,3 ± 9,9	95,1 ± 7,3	0,000	0,001		0,000	0,000	0,06	
MAP	89,1 ± 7,2	95,5 ± 7,6	108,6 ± 11,1	114,1 ± 6,7	0,000	0,000		0,000	0,000	0,04	
SBP24	112,9 ± 6,1	117,3 ± 5,9	127,1 ± 8,5	135,4 ± 9,0	0,000	0,000		0,000	0,000	0,05	
SD SBP24	10,6 ± 2,3	12,8 ± 3,2	12,2 ± 3,2	13,9 ± 2,9	0,008			0,005			
DBP 24	70,3 ± 4,3	72,1 ± 5,5	78,7 ± 8,0	85,7 ± 6,2	0,000	0,01		0,000	0,000		
SD DBP24	9,9 ± 1,5	10,6 ± 2,8	10,9 ± 2,6	12,1 ± 2,6							
MAP24	85,1 ± 4,4	86,9 ± 4,8	95,4 ± 6,4	102,2 ± 5,8	0,000	0,001		0,000	0,000	0,01	
SD MAP24	9,9 ± 2,1	10,9 ± 3,0	11,2 ± 3,0	12,0 ± 2,3							
SBPd	115,1 ± 7,5	120,9 ± 5,6	131,1 ± 9,5	140,1 ± 7,9	0,000	0,000		0,000	0,000	0,05	
SD SBPd	9,7 ± 2,2	11,7 ± 3,0	10,7 ± 2,1	12,0 ± 2,5	0,02			0,02			
DBPd	72,7 ± 5,5	75,0 ± 5,1	82,9 ± 8,7	90,1 ± 5,5	0,000	0,003		0,000	0,000	0,02	
SD DBPd	8,6 ± 1,7	9,7 ± 2,6	9,1 ± 2,2	9,9 ± 1,7							
MAPd	87,3 ± 5,7	89,9 ± 4,4	99,0 ± 7,7	106,5 ± 4,6	0,000	0,001		0,000	0,000	0,01	
SD MAPd	8,8 ± 2,1	10,0 ± 2,9	9,6 ± 2,1	10,1 ± 1,7							
SBPn	107,1 ± 7,1	108,0 ± 9,8	116,9 ± 9,9	127,2 ± 13,1	0,000			0,000	0,000		
SD SBPn	7,7 ± 3,1	9,5 ± 3,3	8,8 ± 2,7	11,9 ± 3,5	0,001			0,001			0,05
DBPn	63,6 ± 6,0	63,8 ± 8,2	68,3 ± 7,4	77,3 ± 9,8	0,000			0,000	0,001		
SD DBPn	8,2 ± 3,3	8,0 ± 3,0	8,1 ± 2,4	10,8 ± 4,0							
MAPn	79,0 ± 6,3	78,8 ± 7,7	84,5 ± 6,6	94,4 ± 9,8	0,000			0,000	0,000		
SD MAPn	7,5 ± 3,2	8,1 ± 3,0	8,1 ± 2,6	10,6 ± 3,8	0,04			0,03			

Objaśnienia skrótów w tekście

graficznymi (CVC HF z szerokością pierścienia aortalnego, TSR z frakcją wyrzutową i grubością przegrody międzykomorowej), zaś u mężczyzn CVC HF korelował dodatnio ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL, a ujemnie ze stężeniem kwasu moczowego. U kobiet moc widma aktywności naczynioruchowej zależnej od śródłbionka zależała odwrotnie proporcjonalnie od wartości ciśnień w ABPM, zaś u mężczyzn wykazywała dodatni związek jedynie z szerokością pierścienia aortalnego.

## Dyskusja

Przepływ spoczynkowy i reakcja przekrwienia po niedokrwieniu w obrębie mikrounaczynienia skóry przedramienia były porównywalne we wczesnych stadiach nadciśnienia i u osób z prawidłowymi war-

tościami ciśnienia tętniczego oraz u obu płci. U badanych z nadciśnieniem w stosunku do osób bez niego, podobnie u obu płci, obserwowano wyraźnie niższe wartości minimalnych przepływów w czasie niedokrwienia. U obu płci na ograniczenie przepływów przy niedokrwieniu miały wpływ wysokość ciśnienia tętniczego w ciągu doby oraz jego nocna zmienność. Przepływy termiczne były najwyższe w grupie NT K, a porównywalne w obu grupach mężczyzn i w grupie HT K. U kobiet wykazywały one związek z funkcją serca, a u mężczyzn ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL i kwasu moczowego. Aktywność naczynioruchowa zależna od śródłbionka rejestrowana w czasie niedokrwienia była najniższa w grupie HT K i wykazywała wyraźny związek z całodobowymi wartościami ciśnienia.

W większości badań nad funkcją naczyń u młodych kobiet stwierdzano ich lepszą zdolność do wa-

**Tabela IV.** Charakterystyka przepływu spoczynkowego, minimalnego w czasie zera biologicznego, termicznego oraz reakcji przekrwiennej w badanych grupach**Table IV.** Characteristics of resting flow, minimal flow during biological zero, thermal flow and reactive hyperaemia among studied groups

Parametry LDF	NT K n = 20	NT M n = 19	HT K n = 16	HT M n = 18	p
RF [U]	8,70 ± 3,74	9,67 ± 4,52	8,75 ± 2,39	10,54 ± 3,75	
CVC RF [U/mm Hg]	0,10 ± 0,04	0,10 ± 0,05	0,08 ± 0,03	0,09 ± 0,03	
BZ [U]	4,27 ± 1,03	4,22 ± 1,31	4,05 ± 0,88	4,54 ± 2,20	
CVC BZ [U/mm Hg]	0,048 ± 0,012	0,045 ± 0,014	0,038 ± 0,009	0,040 ± 0,02	0,01
HF [U]	128,7 ± 51,9	96,2 ± 29,4	114,2 ± 41,4	110,54 ± 8,74	
CVC HF [U/mm Hg]	1,44 ± 0,59	1,02 ± 0,33	1,08 ± 0,44	0,97 ± 0,43	0,05
TSR (%)	1552 ± 556	1107 ± 431	1429 ± 688	1112 ± 486	0,04
PF [U]	43,5 ± 29,5	44,3 ± 23,8	46,9 ± 25,2	40,25 ± 18,28	
CVC PF [U/mm Hg]	0,49 ± 0,33	0,47 ± 0,27	0,44 ± 0,25	0,35 ± 0,16	
TM [s]	0,10 ± 0,04	0,09 ± 0,04	0,08 ± 0,03	0,10 ± 0,11	
AH/AO	1,04 ± 0,45	1,14 ± 0,77	1,01 ± 0,66	0,87 ± 0,92	
RHI (%)	478,7 ± 183,6	461,5 ± 166,8	563,8 ± 311,4	417,2 ± 144,5	

Objaśnienia skrótów w tekście

**Tabela V.** Moc widma w pięciu zakresach częstotliwości dla minimalnych skórnych przepływów zera biologicznego w poszczególnych badanych grupach**Table V.** Power of fifth frequency intervals in minimal skin flow during biologic zero among studied groups

Zakres częstotliwości	NT K n = 20	NT M n = 19	HT K n = 16	HT M n = 18	p
0,009–0,02 Hz (śródbłonkowy)	0,33 ± 0,32	0,45 ± 0,55	0,17 ± 0,21	0,36 ± 0,30	0,03
0,02–0,06 Hz (neurogeny)	0,27 ± 0,30	0,37 ± 0,52	0,11 ± 0,13	0,17 ± 0,11	
0,06–0,15 Hz (miogeny)	0,17 ± 0,22	0,20 ± 0,36	0,06 ± 0,05	0,09 ± 0,07	
0,15–0,4 Hz (oddechowy)	0,07 ± 0,14	0,09 ± 0,19	0,04 ± 0,04	0,05 ± 0,04	
0,4–1,6 Hz (sercowy)	0,03 ± 0,05	0,05 ± 0,07	0,03 ± 0,03	0,03 ± 0,02	

Objaśnienia skrótów w tekście

zodylatacji w porównaniu z mężczyznami czy kobietami w okresie pomenopauzalnym [13–17]. Badania przepływów w obrębie mikrokrażenia skórno nie zawsze dawały jednoznaczne wyniki [11]. Najczęściej do oceny mechanizmów regulacyjnych wykorzystywano badanie przepływów po niedokrwieniu [7]. Minimalne przepływy BZ są wówczas stosowane do walidacji stopnia przekrwienia. Rzadko analizowano wartości przepływu minimalnego w czasie niedokrwienia, a na przykład przy znacznych zmianach miażdżycowych, wartości te mają ogromne znaczenie dla utrzymania odżywienia tkanki. W badaniach Cliftona i wsp. stwierdzono, że skórny przepływ podstawowy, przepływ minimalny w czasie BZ oraz reakcja przekrwienia po

niedokrwieniu nie zależały od stężenia estrogenów, jednak badali oni wyłącznie osoby zdrowe [26]. W obserwacji autorów niniejszej pracy przepływy spoczynkowe i reakcja przekrwienia po niedokrwieniu były porównywalne u obu płci zarówno u badanych z nadciśnieniem, jak i bez, ale przepływy minimalne zera biologicznego różniły się między grupami, z najniższymi wartościami w grupie HT K. Według Cliftona i wsp. mikrounaczynienie skóry reaguje wazodylatacją nie pod wpływem estrogenów, ale wyższych stężeń CRH (*corticotropin releasing hormone*), który zmienia funkcję komórek tucznych i następnie przepływy. W innych tkankach estrogeny mogą wykazywać odmienne działanie [27]. W krążeniu wieńcowym ostre podawanie estrogenów



**Tabela VI.** Współczynniki korelacji Spearmana dla kobiet i mężczyzn w odniesieniu do skórno przepływu naczyniowego, dla przepływu minimalnego w czasie zera biologicznego (CVC BZ), przepływu termicznego (CVC HF), wskaźnika TSR oraz naczynioruchowej aktywności zależnej od śródbłonna naczyniowego w czasie przepływu zera biologicznego (BZ śródbł.)

**Table VI.** Coefficients of Spearman correlation between cutaneous vascular conductance of biologic zero (CVC BZ), cutaneous vascular conductance of thermal flow (CVC HF), TSR index, endothelium dependent vasomotion activity during biologic zero flow (BZ śródbł.) and clinical studied parameters among women and men groups

	Kobiety				Mężczyźni			
	CVC BZ	CVC HF	TSR	BZ śródbł.	CVC BZ	CVC HF	TSR	BZ śródbł.
Wiek					0,42			
SBP24	-0,55			-0,42	-0,34			
DBP24				-0,37	-0,34			
MAP24	-0,42			-0,47	-0,36			
SBPd	-0,56			-0,44	-0,38			
DBPd				-0,38	-0,35			
MAPd	-0,43			-0,47	-0,40			
SD SBPn	-0,55				-0,53			
SD DBPn					-0,49			
SD MAPn	-0,45			-0,43	-0,53			
Cholesterol HDL					0,35	0,47		
Kwas moczowy						-0,42		
EF			0,4					
IVSTd			0,36					
Pierścień aortalny		0,36						0,39

Objaśnienia skrótów w tekście

kobietom w okresie pomenopauzalnym nasilało dylatację indukowaną acetylocholiną [13, 28]. W tętnicy ramieniowej dylatacja zależna od przepływu (FMD, *flow-mediated dilation*) była silniejsza u kobiet w okresie przedmenopauzalnym i zależała od wyższych stężeń tlenu azotu (NO, *nitric oxide*), na które wpływały z kolei zmiany stężenia estrogenów [14, 15]. Majmudar i wsp., którzy oceniali FMD w odpowiedzi na hamowanie uwalniania NO, wykazali z kolei, że odpowiedź była silniejsza u kobiet w okresie przedmenopauzalnym w porównaniu z mężczyznami oraz z kobietami w okresie pomenopauzalnym [16]. W tkance mózgowej, jak wykazano w badaniach doświadczalnych, estrogeny wykazują działania neuroprotektcyjne, chroniąc przed zmniejszeniem przepływu [29]. Wykazano, że mogą także regulować ekspresję genów syntazy NO podczas niedokrwienia tkanki mózgowej, pomagając utrzymać przepływy [17]. W badaniach na izolowanych naczyniach okazało się, że u płci męskiej dla uzyskania wazodylatacji zależnej od śródbłonna ważniejszy jest NO, u płci żeńskiej ważniejszy jest czynnik hiperpolaryzujący [30].

Przepływy skórne przy ogrzewaniu były w badaniach autorów prezentowanej pracy większe u kobiet niż u mężczyzn, co jest zgodne z wcześniejszymi obserwacjami. Już w latach 90. XX wieku wykazano, że skórna odpowiedź na ciepło jest u kobiet w okresie przedmenopauzalnym silniejsza niż u mężczyzn [31]. Większą wazodylatację obserwowano też przy stosowaniu większych dawek hormonów w hormonalnej antykoncepcji w porównaniu z niskimi stężeniami [32]. W badaniach Cliftona i wsp. okazało się, że odpowiedź termiczna wyraźnie zależy od stężenia estrogenów, ale autorzy ci nie wykazali zależności tej odpowiedzi od czynności śródbłonna naczyniowego [26]. W innych opracowaniach potwierdzono tylko częściowy związek między nasileniem wazodylatacji pod wpływem zwiększenia temperatury skóry a uwalnianiem NO przez śródbłonek [33]. Uważa się, że estrogeny mogą zmieniać odpowiedź termiczną poprzez wpływ na nerwowo-mięśniową lub endokrynną odpowiedź komórek skóry [26].

Bardzo ważną rolę w regulacji skórno przepływu krwi odgrywa współczulny układ nerwowy. W warunkach aktywacji termicznej, w arteriolach skóry

i anastomozach tętniczo-żylnych spoczynkowe napięcie pochodzące od naczyńskurczowych nerwów współczulnych istotnie wzrasta, co prowadzi do otwarcia anastomoz tętniczo-żylnych [34]. W sieci naczyń mikrokrażenia skórno w regulacji przepływu biorą udział czuciowe włókna C, a ich zablokowanie za pomocą kaspacyiny powoduje zniesienie reakcji wazodylatacyjnej w odpowiedzi na lokalne ogrzanie skóry [34]. Stymulacja tych włókien powoduje z kolei wazodylatację poprzez uwalnianie wazoaaktywnych mediatorów z ich zakończeń, na przykład peptydu związanego z genem kalcytoniny, substancji P, NO. Mediatorami reakcji aktywnej wazodylatacji w odpowiedzi na wzrost temperatury powierzchni skóry i temperatury ciała są najpewniej także bradykinina, acetylocholina, wazoaaktywny peptyd jelitowy oraz NO i histamina [35].

Dla zmian przepływów skórnych ogromne znaczenie ma wysokość ciśnienia tętniczego [36]. Potwierdziło się to również w prezentowanej obserwacji, gdzie szczególnie przepływy minimalne zależały wyraźnie ujemnie od dobowych wartości ciśnienia. Wiadomo, że nadciśnienie jest czynnikiem pogarszającym funkcję śródbłoka [8]. W początkowych stadiach nadciśnienia, czy u osób predysponowanych do rozwoju choroby, obserwowane w stosunku do osób zdrowych różnice w wartościach skórnych przepływów dopplerowskich nie były jednoznaczne. W spoczynku stwierdzano zarówno brak zmian, niższe, jak i wyższe wartości niż u osób zdrowych [37–40]. Noon i wsp., oceniając stan czynnościowy mikrokrażenia u mężczyzn w średnim wieku, odnotowali niższe wartości średniego przepływu po okluzji w temperaturze 42°C u chorych z nadciśnieniem niż u zdrowych [41]. Natomiast w zaawansowanym nadciśnieniu u mężczyzn stwierdzano pogorszenie spoczynkowych i termicznych przepływów dopplerowskich w skórze przedramienia w porównaniu z osobami z prawidłowymi wartościami ciśnienia [42]. Niedawno opublikowano także doniesienia o zwiększeniu naczynioruchowej aktywności miogennej w okresie przekrwienia po niedokrwieniu u chorych z nadciśnieniem [43]. Nie wiadomo, czy podobne efekty występują u kobiet, bo nie analizowano wpływu płci na skórne przepływy dopplerowskie u chorych z nadciśnieniem. Wyniki uzyskane w niniejszym opracowaniu sugerują, że w okresie przedmenopauzalnym u kobiet z nadciśnieniem zaburzeniu ulegają przede wszystkim przepływy minimalne w czasie ograniczenia dopływu krwi do badanego obszaru skóry.

W przypadku obecności zaburzeń ukrwienia lub regulacji, tak jak to się obserwuje w czasie minimalnych przepływów w czasie BZ, ważnym elementem składowym utrzymania przepływu, zapewniającym

odpowiednią perfuzję tkanek może być aktywność naczynioruchowa [44]. Dzięki okresowemu otwieraniu i zamykaniu (*vasomotion*) tętnic i tętniczek powstają zmiany przepływu określane mianem *flowmotion*. Stopień aktywności naczynioruchowej zależy od działania komórek mięśni gładkich naczyń oraz substancji produkowanych przez śródbłonek. Zmniejszenie aktywności naczynioruchowej zależnej od śródbłonek w okresie przepływów minimalnych BZ zaobserwowano w opisywanej grupie kobiet w średnim wieku z nowo rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym. Stwierdzono także, że u kobiet obserwuje się ich wyraźny związek z wartościami dobowego ciśnienia, czego nie notowano w grupie mężczyzn.

Jest bardzo prawdopodobne, że śródbłonek naczyniowy w obrębie mikrounaczynienia skórno może być długo chroniony przed uszkodzeniem, ze względu na jego kluczowe znaczenie nie tylko dla zapewnienia prawidłowego ukrwienia skóry, ale także w termoregulacji. Zaburzenia pojawiają się, gdy dołączają się dodatkowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, które mogą pogarszać jego funkcję. U mężczyzn z wyższymi stężeniami kwasu moczowego, triglicerydów, niższymi cholesterolu frakcji HDL, wyższymi wartościami ciśnień, pojawia się tendencja do pogorszenia funkcji śródbłonek z wyższymi stężeniami endoteliny oraz pogorszeniem przepływów w obrębie mikrokrażenia, szczególnie w czasie niedokrwienia i przepływu termicznego. U kobiet, które są w okresie przedmenopauzalnym chronione przez hormony żeńskie, pojawienie się dodatkowego czynnika ryzyka, jakim jest nadciśnienie, wpływa przede wszystkim na ograniczenie przepływów minimalnych w czasie niedokrwienia, w tym także na ograniczenie zależnej od śródbłonek aktywności naczynioruchowej. Tym samym pogarsza się ukrwienie narządów, co może przyczyniać się do stopniowego upośledzenia ich funkcji.

## Wnioski

U osób w średnim wieku z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego wpływ płci żeńskiej na skórne przepływy dopplerowskie w obrębie przedramienia jest niewielki i przede wszystkim wiąże się ze zwiększeniem wazodylatacji i przepływów pod wpływem wzrostu temperatury skóry. W nadciśnieniu tętniczym u kobiet dochodzi do niewielkiego zmniejszenia przepływów termicznych w stosunku do kobiet bez nadciśnienia, ale przede wszystkim zmniejsza się minimalny przepływ w czasie niedokrwienia, z osłabieniem zależnej od śródbłonek aktywności naczynioruchowej.

## Streszczenie

**Wstęp** Celem pracy była ocena wpływu płci badanych oraz obecności nadciśnienia tętniczego na zachowanie się przepływów i reaktywności mikrokrążenia skórniego w warunkach spoczynkowych oraz pod wpływem prowokacji niedokrwieniem oraz ogrzewaniem.

**Materiał i metody** Badaniem objęto osoby z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego oraz z nowo rozpoznany nieleczony nadciśnieniem, u których wykonano pomiary wskaźnika masy ciała (BMI), ciśnienia tętniczego (BP), 24-godzinne monitorowanie ciśnienia (ABPM-SpaceLab 90207), badanie szybkości fali tętna (PWV-Complior), echokardiografię serca (General Electrics Vivid 3) oraz badania laboratoryjne. Badanie mikrokrążenia wykonano metodą dopplerowską (PeriFlux PF 5000) z oceną przepływów spoczynkowych (RF), minimalnych podczas niedokrwienia (zero biologiczne — BZ), maksymalnych po niedokrwieniu (PF) oraz po ogrzaniu skóry do 44°C (HF), rejestrowanych w jednostkach arbitralnych [U] i jako skórny przepływ naczyniowy (CVC). Metodą szybkiej transformacji Fouriera przeanalizowano zmiany przepływów zależne od czynności naczynioruchowej naczyń mikrokrążenia w okresie w RF, BZ, HF, analizując moc oscylacji [PU<sup>2</sup>/Hz] w 5 zakresach częstotliwości: pochodzenia śródbłonkowego, neurogennego, miogenego, oddechowego i sercowego. Dane przeanalizowano w 4 grupach mężczyzn i kobiet: 2 z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego (NT M i NT K) oraz 2 z nadciśnieniem (HT M i HT K). Przy porównaniu zmiennych stosowano testy ANOVA Kruskal-Wallis,  $\chi^2$  oraz wyznaczano współczynniki korelacji Spearmana.

**Wyniki** Przebadano 74 osoby w średnim wieku 34,5 ± 8,9 roku, 37 kobiet i 37 mężczyzn. Kobiety nie różniły się od mężczyzn pod względem wieku i PWV, miały natomiast niższe wartości BMI, hematokrytu, stężenia glukozy, kwasu moczowego, triglicerydów, insuliny, endoteliny, a wyższe cholesterolu frakcji HDL. Przy porównywalnej frakcji wyrzutowej parametry echokardiograficzne były mniejsze u kobiet niż u mężczyzn. U obu płci w grupach z nadciśnieniem i bez niego wartości ciśnienia tętniczego były porównywalne, natomiast były znacząco wyższe u badanych z nadciśnieniem w stosunku do osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia.

Niższe wartości CVC BZ występowały w grupach z nadciśnieniem ( $p = 0,01$ ), z najsilniejszymi różnicami między NT K a HT M ( $p = 0,03$ ) oraz NT M a HT K ( $p = 0,09$ ). Najwyższy HF stwierdzono u kobiet bez nadciśnienia.

W przepływach BZ moc widma aktywności naczynioruchowej zależnej od śródbłonka różniła się zna-

cząco między grupami ( $p = 0,03$ ), była najniższa w grupie K HT, szczególnie w porównaniu z M HT ( $p = 0,04$ ). U obu płci obserwowano ujemną zależność między CVC BZ i wartościami ciśnień w 24-godzinym monitorowaniu. U kobiet moc widma aktywności naczynioruchowej BZ zależnej od śródbłonka korelowała ujemnie z wartościami ciśnień w ABPM.

**Wnioski** U osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym w średnim wieku wpływ płci żeńskiej na przepływy w mikrokrążeniu skórnym wiąże się głównie ze zwiększeniem wazodylatacji i przepływów pod wpływem ogrzewania. W nadciśnieniu u kobiet zmniejsza się minimalny przepływ w czasie niedokrwienia, z osłabieniem zależnej od śródbłonka aktywności naczynioruchowej.

**słowa kluczowe:** mikrokrążenie, nadciśnienie, płeć, aktywność naczynioruchowa

*Nadciśnienie Tętnicze 2009, tom 13, nr 6, strony 376–387.*

## Piśmiennictwo

- Regitz-Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006; 5: 425–239.
- Sader M.A., Celermajer D.S. Endothelial function, vascular reactivity and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc. Res.* 2002; 53: 597–604.
- Feihl F., Liaudet L., Waeber B., Levy B.I. Hypertension: a disease of the microcirculation? *Hypertension* 2006; 48 (6): 1012–1027.
- Mulvany M.J. Small artery remodelling in hypertension: causes, consequences and therapeutic implications. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2008; 46 (5): 461–467.
- Gryglewska B., Nęcki M., Grodzicki T. Mikrokrążenie a nadciśnienie tętnicze. *Nadciśnienie Tętnicze* 2001; 5: 229–234.
- Kubli S., Waeber B., Dalle-Ave A., Feihl F. Reproducibility of laser Doppler imaging of skin blood flow as a tool to assess endothelial function. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000; 3: 640–648.
- Berardesca E., Leveque J.L., Masson P.H., the EEMCO Group. EEMCO guidance for the measurement of skin microcirculation. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 2002; 15 (6): 442–456.
- Taddei S., Virdis A., Mattei P. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* 1995; 91: 1981–1987.
- Li L., Mac-Mary S., Sainthiller J.M., Nouveau S., de Lacharriere O., Humbert P. Age-related changes of the cutaneous microcirculation in vivo. *Gerontology* 2006; 52: 142–153.
- Huang A., Keley G. Gender-specific regulation of cardiovascular function: estrogen as key player. *Microcirculation* 2004; 11: 9–38.
- Rodrigues L.M., Pinto P.C., Leal A. Transcutaneous flow related variables measured in vivo: the effects of gender. *BMC Dermatology* 2001; 1: 4–12.
- Charkoudian N., Stephens D.P., Pirkle K.C., Kosiba W.A., Johnson J.M. Influence of female reproductive hormones on local thermal control of skin blood flow. *J. Appl. Physiol.* 1999; 87: 1719–1723.

13. Pinto S., Virdis A., Ghiadoni L. i wsp. Endogenous estrogen and acetylcholine-induced vasodilation in normotensive women. *Hypertension* 1997; 29: 268–273.
14. Hashimoto M., Akishita M., Eto M. i wsp. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995; 92: 3431–3435.
15. Sudhir K., Jennings G.L., Funder J.W., Komesaroff P.A. Estrogen enhances basal nitric oxide release in the forearm vasculature in perimenopausal women. *Hypertension* 1996; 28: 330–334.
16. Majmudar N.G., Robson S.C., Ford G.A. Effects of the menopause, gender, and estrogen replacement therapy on vascular nitric oxide activity. *J. Clin. Endocrin. Metabol.* 2000; 85: 1577–1583.
17. Kleinert T., Wallerath C., Euchenhofer I., Ihrig-Biedert H., Li U., Forstermann U. Estrogens increase transcription of the human endothelial NO synthase gene: analysis of the transcription factors involved. *Hypertension* 1998; 31: 582–588.
18. Hu J., Norman M., Wallenstein M., Gennser G. Increased large arterial stiffness and impaired acetylcholine induced skin vasodilation in women with previous gestational diabetes mellitus. *Br. J. Obstetr. Gynaecol.* 1998; 105: 1279–1287.
19. Schmieder R.E., Rockstroh J.K., Aepfelbacher F., Schulze B., Messerli F.H. Gender-specific cardiovascular adaptation due to circadian blood pressure variations in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8: 1160–1166.
20. Deschepper C.F., Llamas B. Hypertensive cardiac remodeling in males and females from the bench to the bedside. *Hypertension* 2007; 49: 401–407.
21. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25 (9): 1751–1762.
22. Cheitlin M.D., Armstrong W.F., Aurigemma G.P. i wsp. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003; 108 (9): 1146–1162.
23. Mathews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
24. Shibasaki M., Durand S., Davis S.L. i wsp. Endogenous nitric oxide attenuates neutrally mediated cutaneous vasoconstriction. *J. Physiol.* 2007; 585 (cz. 2): 627–634.
25. Kvernmo H.D., Stefanovska A., Kirkeboen K.A. Enhanced endothelial activity reflected in cutaneous blood flow oscillations of athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2003; 90 (1–2): 16–22.
26. Clifton V.L., Crompton R., Read M.A., Gibson P.G., Smith R., Wright I.M.R. Microvascular effects of corticotropin-releasing hormone in human skin vary in relation to estrogen concentration during the menstrual cycle. *J. Endocrinol.* 2005; 186: 69–76.
27. Crompton R., Clifton V.L., Bisits A.T., Read M.A., Smith R., Wright I.M. Corticotropin-releasing hormone causes vasodilation in human skin via mast cell-dependent pathways. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 5427–5432.
28. Gilligan D.M., Quyyumi A.A., Cannon R.O. 3<sup>rd</sup>. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89: 2545–2551.
29. Simpkins J.W., Rajakumar G., Zhang Y. i wsp. Estrogens may reduce mortality and ischemic damage caused by middle cerebral artery occlusion in the female rat. *J. Neurosurg.* 1997; 87 (5): 724–730.
30. McCulloch A.I., Randall M.D. Sex differences in the relative contributions of nitric oxide and EDHF to agonist-stimulated endothelium-dependent relaxations in the rat isolated mesenteric arterial bed. *Br. J. Pharmacol.* 1998; 123: 1700–1706.
31. Bartelink M.L., De Wit A., Wollersheim H., Theeuwes A., Thien T. Skin vascular reactivity in healthy subjects: influence of hormonal status. *J. Appl. Physiol.* 1993; 74: 727–732.
32. Charkoudian N., Johnson J.M. Reflex control of cutaneous vasoconstrictor system is reset by exogenous female reproductive hormones. *J. Appl. Physiol.* 1999; 87: 381–385.
33. Kellogg D.L. Jr, Crandall C.G., Liu Y, Charkoudian N., Johnson J.M. Nitric oxide and cutaneous active vasodilation during heat stress in humans. *J. Appl. Physiol.* 1998; 85: 824–829.
34. Bonelli R.M., Költringer P. Autonomic nervous function assessment using thermal reactivity of microcirculation. *Clin. Neurophysiol.* 2000; 111: 1880–1888.
35. Kellogg D.L. In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. *J. Appl. Physiol.* 2006; 100: 1709–1718.
36. Segal S.S. Regulation of blood flow in the microcirculation. *Microcirculation* 2005; 12 (1): 33–45.
37. Żygocki K., Skrobowski A., Wąsak-Szulowska E. i wsp. Wykorzystanie włóśniczkowej przepływometrii laserowej do oceny stanu mikrokrażenia skórno u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne. *Pol. Merk. Lek.* 1999; 6: 73–75.
38. Lemne C., de Faire U., Fagrell B. Mental stress induces different reactions in nutritional and thermoregulatory human skin microcirculation: a study in borderline hypertensives and normotensives. *J. Hypertens.* 1994; 8: 559–563.
39. Orlandi C., Rossi M., Finardi G. Evaluation of the dilator capacity of skin blood vessels of hypertensive patients by laser doppler flowmetry. *Microvasc. Res.* 1988; 35: 21–26.
40. Nęcki M., Gryglewska B., Wizner B., Gąsowski J., Grodzicki T. Zmiany czynnościowe w mikrokrażeniu w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2005; 9: 443–451.
41. Noon J.P., Walker B.R., Webb D.J. i wsp. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 1873–1879.
42. Carberry P.A., Shepherd A.M.M., Johnson J.M. Resting and maximal forearm skin blood flows are reduced in hypertension. *Hypertension* 1992; 20: 349–355.
43. Nilsson H., Aalkjaer C. Vasomotion: mechanisms and physiological importance. *Mol. Interv.* 2003; 3 (2): 79–89.
44. Rossi M., Carpi A., Di Maria C., Galetta F., Santoro G. Spectral analysis of laser Doppler skin blood flow oscillations in human essential arterial hypertension. *Microvasc. Res.* 2006; 72 (1–2): 34–41.